

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von PD Prof. Dr. med. F. Koller

Zur Antikoagulantientherapie der Venenthrombosen in der inneren Medizin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
ISIDOR PUGATSCH
von Oberengstringen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler



Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. W. Löffler
Arbeit unter Leitung von PD Prof. Dr. med. F. Koller

Zur Antikoagulantientherapie der Venenthrombosen in der inneren Medizin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
ISIDOR PUGATSCH
von Oberengstringen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



MEINEN ELTERN
IN GROSSER DANKBARKEIT

Über die Behandlung der Thromboembolie liegen sehr zahlreiche Arbeiten von Chirurgen sowie von Geburtshelfern und Gynäkologen vor. Auffallend spärlich sind entsprechende Mitteilungen aus intern-medizinischen Kliniken. Diese Tatsache ist dadurch zum Teil erklärlich, daß die zeitlichen Verhältnisse bei den postoperativen und postpartalen Thrombosen wesentlich einfacher und klarer liegen als bei den thromboembolischen Komplikationen der inneren Medizin. Abgesehen von einer Arbeit von *Zilliacus* (1946), welcher unter andern die Ergebnisse an vier schwedischen intern-medizinischen Kliniken beschreibt, wurden bisher unseres Wissens noch nie *intern-medizinische* Venenthrombosenfälle mit und ohne moderne Therapie statistisch untersucht. In der erwähnten Zusammenstellung, die Fälle aus den Jahren 1940–1944 verarbeitet, wurde eine relativ geringe Zahl von Thrombosen, die keine Antikoagulantien erhielten, verglichen mit 53, die mit Heparin, Heparin und Dicumarol, bzw. Dicumarol allein behandelt wurden. In unserer Arbeit beträgt die entsprechende Zahl von Fällen 205 (ohne Antikoagulantien) bzw. 252 (mit Antikoagulantien). Die Fälle verteilen sich auf je 6 Jahre.

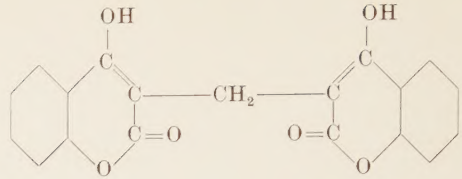
Eigene Untersuchungen

Die lokale Behandlung sowohl der mit als auch der ohne Antikoagulantien behandelten Fälle bestand aus: Umschlägen mit essigsaurer Tonerde bzw. mit einer Mischung von essigsaurer Tonerde und Alkohol, mit Borsäure usw. sowie Ichthyolpackungen. An die varicös erweiterten thromboisierten Venen wurden vor der Antikoagulantienära häufig Blutegel angesetzt, was einer lokalen Hirudinapplikation entspricht.

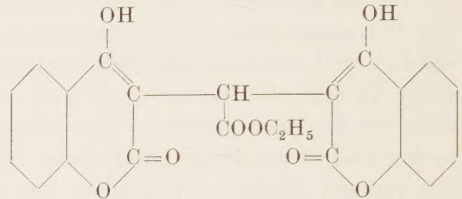
Für die *Antikoagulantientherapie* wurden *Heparin* (keine Heparinoide) sowie *Dicumarol* und seine Derivate verwendet. Bei der Einführung der Antikoagulantien vom Dicumaroltyp wurde zunächst das Dicumarol selbst verwendet, später Tromexan, in den letzten Jahren auch Cyclopyran und Marcumar. Die chemische Struktur der verschiedenen Derivate ist in Tabelle 1 angegeben. In zahlreichen Fällen wurde die Behandlung mit Heparin begonnen und mit Dicumarol bzw. dessen Derivaten weitergeführt. Eine Trennung der Behandlungsergebnisse nach der Art des verwendeten Anticoagulans war daher nicht möglich.

Tabelle 1

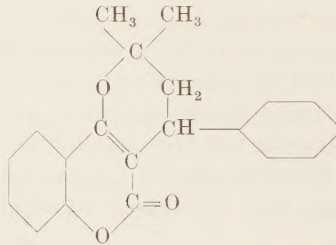
Dicumarol
= 3,3'-Methylen-bis (4-oxycumarin)



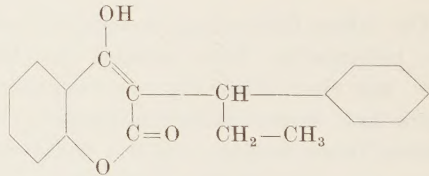
Tromexan
= Bis-3,3'-(4-oxycumarinyl)-
essigsäure-äthylester



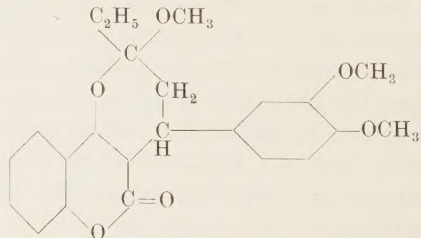
Cyclopyran (Links Präparat 63)



Marcumar
= 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxycumarin



Dimethoxyl



Vergleich der mit und ohne Antikoagulantien behandelten Thrombosen

Da nach 1946 die große Mehrzahl der Thrombosen mit Antikoagulantien behandelt wurden, sind wir für diesen Vergleich auf konservativ behandelte Fälle aus den Jahren 1937–1942 angewiesen. Die 3 dazwischen liegenden Jahre 1943, 1944 und 1945 wurden absichtlich weggelassen, weil in jener Zeit die Anticoagulanstherapie besonders bei den schweren Fällen angewandt wurde, was den Vergleich erschwert hätte. Der Vergleich verschiedener Zeitperioden besitzt gewisse Nachteile; da sich aber beide Perioden auf 6 Jahre erstrecken, so dürften umweltbedingte Unterschiede nicht zu schwer ins Gewicht fallen.

Mit Antikoagulantien behandelte Patienten: Es wurden 252 Fälle berücksichtigt, die alle eine konsequente Anticoagulanstherapie erhielten. Die Gesamtzahl der hospitalisierten Fälle mit venösen Thrombosen betrug in den Jahren 1946–1951 401. Es wurden also 37,2% aller Thrombosekranken aus den verschiedensten Gründen nicht mit Antikoagulantien behandelt. Dazu gehören vor allem Fälle mit Kontraindikationen wie Ulcus, Karzinom, Nierenaffektionen, Gravidität usw. Ferner wurden nur solche Fälle in Betracht gezogen, die während mindestens 3 Tagen und nicht erst nach dem 10. Hospitalisierungstag eine Antikoagulantientherapie erhielten.

Die 252 Fälle betreffen 168 Frauen (66,6%) und 84 Männer (33,4%). Das Durchschnittsalter war 64 Jahre.

Die «konservativ» behandelten Patienten: Die Wirkung der «konservativen» Therapie wurde an insgesamt 205 Patienten untersucht. Ausgeschlossen wurden alle diejenigen Fälle, die typische Kontraindikationen für die Antikoagulantientherapie aufwiesen und daher in der ersten Gruppe eliminiert worden wären. Im übrigen haben wir für die Aufnahme in die Statistik die gleichen Maßstäbe angelegt wie bei den modern behandelten Patienten.

Die 205 Fälle betreffen 142 Frauen (69,3%) und 63 Männer (30,7%). Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre, liegt somit günstiger als bei den mit Antikoagulantien Behandelten.

Bettlägerigkeit

Ohne Antikoagulantien behandelte Patienten konnten das Bett nach durchschnittlich $5\frac{1}{2}$ Wochen (38 Tagen) zum erstenmal *beschwerdefrei* verlassen; Patienten mit Antikoagulantientherapie brauchten dazu im Mittel 4 Wochen (27 Tage). Dieser Unterschied ist relativ gering und mag zum Teil auf eine vielleicht übergroße Vorsicht in der Behandlung der Patienten, die Antikoagulantien erhielten, zurückzuführen sein. Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß das Durchschnittsalter der mit Antikoagulantien Behandelten um 13 Jahre jünger liegt als dasjenige der «konservativ» Behandelten. Bei den insgesamt 125 von *Zilliacus* beschriebenen intern-medizinischen Fällen ist unter der gerinnungshemmenden Therapie ein wesentlich stärkerer Rück-

Tabelle 2
Bettlägerigkeit

Therapie	Konservativ	Mit Antikoagulantien
Zahl der Fälle	205	252
Unge bessert Entlassene	6	2
Gestorbene	37	11
Berücksichtigte Fälle	162	239
Durchschnittsalter	51 Jahre	64 Jahre
Bettlägerigkeit (Mittel)	38 Tage	27 Tage

gang der Bettlägerigkeit festzustellen. Sie betrug im Durchschnitt 35,6 Tage ohne und 6,3 Tage mit dieser Therapie.

Im letzten Jahre sind auch wir dazu übergegangen, die Dauer der Bettlägerigkeit bei Antikoagulantientherapie noch wesentlich abzukürzen, bisher ohne unangenehme Folgen.

Letalität

Von den 252 mit Antikoagulantien Behandelten starben während des Spitalaufenthaltes 11. Bei 3 dieser Patienten wurde die Antikoagulantientherapie 8 Tage vor dem Tode, bei 1 weiteren 14 Tage ante exitum abgesetzt. Es sind demnach insgesamt 4 Todesfälle als nicht eigentlich unter der Antikoagulantientherapie aufgetreten zu betrachten. Somit bleiben 7 Todesfälle, d. h. 2,8% aller Thrombosekranken. Bei den rein «konservativ» behandelten Patienten kamen 37 (18%) ad exitum.

Nur in den letzten beiden Fällen (Quick unter 20%) muß also mit größter Wahrscheinlichkeit, nach den Sektionsbefunden zu schließen, die Todesursache auf die Blutungen zurückgeführt werden. Die «Prothrombinkonzentration» fiel in beiden Fällen nicht unter 15%.

Tabelle 3
Todesursachen bei den mit Antikoagulantien behandelten Thrombopatienten

Zahl der Fälle	Todesursache (Sektionsbefund)	Tiefste «Prothrombinkonzentration» (Quick) in den Tagen ante exitum
1	Lungenembolie	unter 10%
2	Lungenembolie	30%
1	Apoplexie und Arteriosklerose	30%
1	Carcinoma uteri metastaticans. Pyonephrosis dextra	40%
1	Blutung aus Ulcus duodeni	15%
1	Blutungen in Gehirn, Lunge, Pleura, Epi- und Endokard, Tuberculosis miliaris	15%

Tabelle 4
Letalität bei Thrombosen mit und ohne Anticoagulantstherapie

	Ohne Anticoagulans- therapie 205 Patienten		Mit Anticoagulans- therapie 252 Patienten	
	Zahl	Letalität (%)	Zahl	Letalität (%)
Gestorben	37 (18,0%)		7 (2,8%)	
an Lungenembolie . .	35 (17,0%)	94,6	3 (1,2%)	42,8
an Blutungen	—	—	2 (0,8%)	28,6
an anderen Ursachen .	2 (1,0%)	5,4	2 (0,8%)	28,6

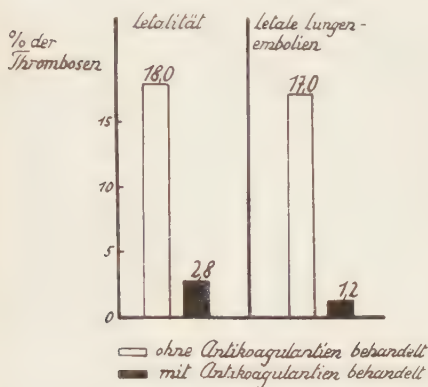


Abb. 1.

Bei den 37 unter konservativer Behandlung gestorbenen Patienten lautete der Obduktionsbefund in 33 Fällen auf Lungenembolie, in 2 Fällen auf Lungenembolie und Encephalomalacie, in 1 Fall auf Tuberkulose und kleinere Lungenembolien und in 1 Fall auf Encephalomalacie.

Die gefundenen Ergebnisse lassen den Schluß ziehen, daß die Todesfälle unter der Antikoagulantientherapie bedeutend seltener wurden, insbesondere was die Lungenembolie als Todesursache betrifft (Abb. 1).

Komplikationen (letale und nicht letale)

A. Weiterschreiten und Neuauftreten von Venenthrombosen (Abb. 2). Eine Fortsetzung der Beinvenenthrombosen bis zum Leistenkanal bzw. bis ins kleine Becken wurde bei mit Antikoagulantien Behandelten in keinem Falle, bei «konservativ» Behandelten 7mal (in 3,4%) beobachtet.

Thrombosen im anderen Bein bei den modern behandelten Patienten traten in 2 Fällen (0,8%) auf, in 28 (13,7%) bei den «konservativ» Behandelten. Ein Patient, bei dem die Anticoagulantstherapie längere Zeit vor dem Auftreten der Thrombose im anderen Bein abgesetzt wurde, ist nicht berücksichtigt.

B. Lungenembolien (Abb. 2). Im Laufe der Behandlung mit *Antikoagulantien* wurden in 11 Fällen Lungenembolien vermerkt. 6 Patienten, bei denen die moderne Therapie vor dem Infarktereignis sistiert wurde, sind nicht berücksichtigt worden. Die Therapie war in jenen Fällen zwischen 7 und 35 Tagen vor dem Eintreten der Lungenembolie abgesetzt worden. Bei 5 von diesen 11 Patienten wurde die Lungenembolie einzig und allein aus dem einmal beobachteten blutigen Sputum vermutet. 3 Fälle endeten letal. ..

Multiples Auftreten von Lungenembolien wurde bei 2 Patienten beobachtet, der eine machte 2mal, der andere 3mal eine Embolie durch. Keiner dieser 3 Fälle kam ad exitum. Diese Beobachtungen stimmen mit der auch von anderen Autoren gemachten Erfahrung überein, daß während der Antikoagulantientherapie Lungenembolien zwar vorkommen können, daß sie aber sehr viel seltener zum Tode führen als ohne diese Medikation.

Bei den «konservativ», d. h. ohne Antikoagulantien, Behandelten wurde in 54 Fällen eine Lungenembolie festgestellt. Von diesen kamen 35 ad exitum. In 17 Fällen traten die Lungenembolien nacheinander in verschiedenen Schüben auf. Unter diesen Fällen mit wiederholten Embolien starben 12 Patienten. Diese Beobachtung stimmt mit der u. a. von *Allen* (Mayo Clinic) gemachten Erfahrung überein, daß das einmalige Überstehen einer Lungenembolie (ohne Antikoagulantientherapie) keineswegs vor weiteren und dann tödlich verlaufenden schützt, sondern vielmehr dazu prädisponiert.

C. Blutungen. Die infolge Lungenembolie auch ohne Antikoagulantien auftretende Hämoptoe ist hier nicht berücksichtigt. Wir beschränken uns auf die Blutungen infolge Antikoagulantien. Im Vordergrund steht die *Hämaturie*, die in 8 Fällen (3,2%) auftrat. *Hämatome* wurden bei 7 Patienten beobachtet (2,7%). Bei 1,6% (1) erfolgten *Vaginalblutungen*, teils als plötzlich einsetzende Blutung außerhalb der Menses, teils als weit über das Normale verlängerte und verstärkte Menstrualblutung. Eine *Hämatemesis* erfolgte in 2 Fällen (0,8%). *Melaena* in 1,2% (3). *Blutungen aus Varisknoten* waren in 2 Fällen vermerkt (0,8%) und je in 1 Falle wurde *Epistaxis*, *Nachbluten aus einer Rißwunde* und *Hämarthros* des Knies festgestellt.

In mehreren Fällen traten verschiedene der oben erwähnten Hämorrhagien gleichzeitig auf. Insgesamt wurden bei 22 Fällen, d. h. in 8,7% aller mit Antikoagulantien Behandelten, Blutungen irgendwelcher Art beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle stehen die Hämorrhagien mit einem Absinken des Quickschen «Prothrombins» unter die zulässige untere Grenze (15–20%) in direktem Zusammenhang. In 8 Fällen war jedoch die «Prothrombinkonzentration» nicht zu tief gesunken beim Auftreten der Blutungen. Diese Beobachtungen finden vielleicht eine Erklärung in der neuerdings erhärteten Tatsache, daß das Dicumarol und seine Derivate neben dem Prothrombin und dem Faktor VII noch einen anderen Gerinnungsfaktor (Faktor X) beeinflußt, der mit der Quickschen Methode nicht erfaßt wird.

Recidive der Thrombose (Abb. 2). Wenn wir darunter nur die Thrombosen verstehen, die nach Abheilung des ersten Schubes an derselben Stelle (während desselben Spitalaufenthaltes) wieder auftreten, so finden wir davon 7 bei Antikoagulantientherapie (2,8%) und 8 bei konservativ Behandelten (3,9%). Wenn man die Fälle mit Recidiven unter Anticoagulans-therapie genau betrachtete, so konnte man jedoch feststellen, daß in 5 von diesen 7 Fällen die Behandlung im Zeitpunkt des Rückfalls schon längere Zeit abgesetzt worden war. In einem Falle trat das Recidiv im Moment auf, wo

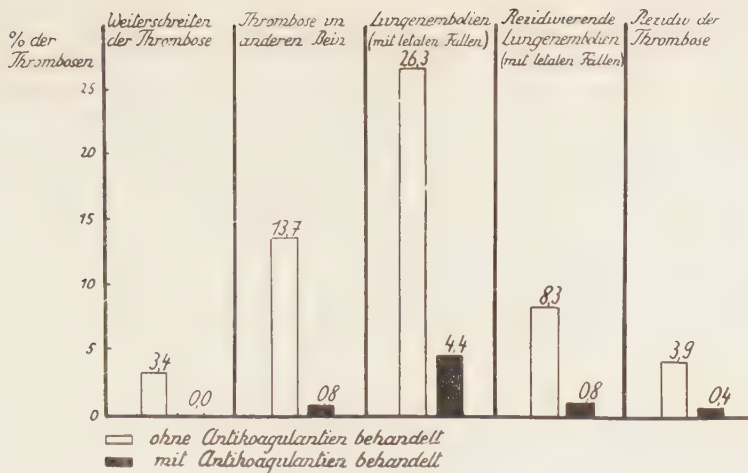


Abb. 2.

von längerer Liqueminapplikation auf Dicumarol übergegangen wurde. In dieser Zwischenperiode ist es erfahrungsgemäß nicht leicht, dieselbe Gerinnungsverzögerung kontinuierlich aufrecht zu erhalten. – *Unter der Behandlung selbst trat nur in einem einzigen Falle ein Recidiv auf (0,4%).*

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Antikoagulantientherapie während ihrer Applikationszeit bedeutend weniger Recidive machte als die «konservative» Therapie. Wird die gerinnungshemmende Behandlung jedoch frühzeitig abgestellt, so spielt die vorangehende Therapie so gut wie keine Rolle bei der Recidivverhütung.

Wahl und Dosierung des Anticoagulans

Es standen die folgenden Präparate zur Verfügung: Liquemin Roche, Liquemin-Depot Roche, Dicumarol, Tromexan, Pyran, Dimethoxyl und Marcumar. – In 36 Fällen (14,3%) wurde Liquemin allein appliziert (i.v. oder i.m. als Depot), während 112 Patienten (44,4%) Liquemin als Initialtherapie erhielten und dann in gleich viel Fällen Dicumarol, Tromexan oder ein anderes Dicumarolderivat. Die Wahl des Dicumarolderivats hatte auf die Frequenz der Blutungen keinen eindeutigen Einfluß, trotzdem die Initialdosen bis zum Hundertfachen variierten. Diese Feststellung ist ein weiterer Beweis für die Annahme, daß die Blutungen direkt mit dem gerinnungshemmenden Effekt des Dicumarols und seiner Derivate in Zusammenhang stehen und nicht mit einem davon unabhängigen «Kapillarfaktor».

Liquemin als Initialtherapie wurde durchschnittlich während drei Tagen appliziert. Bei intravenöser Injektion wurden im Durchschnitt 3mal 2 bis 3mal 3 cm³ = 30 000 bis 45 000 IE und bei intramuskulärer 1,1 cm³ = 40 000 IE pro Tag gespritzt.

Die Initialdosen für *Dicumarol* waren 250 mg (5 Tabl. zu 50 mg), für *Tromexan* 1200 mg (4 Tabl. zu 300 mg), für *Dimethoxyl* 300 mg (6 Tabl. zu 50 mg), für *Pyran* 100 mg (4 Tabl. zu 25 mg) und für *Marcumar* 18–21 mg (6–7 Tabl. zu 3 mg). Die entsprechenden Erhaltungsdosen waren durchschnittlich im Tag: für *Dicumarol* 1–3 Tabl. = 50–150 mg, für *Tromexan* 1–3 Tabl. = 300–900 mg, für *Dimethoxyl* 1–2 Tabl. = 50–100 mg, für *Pyran* 1–2 Tabl. = 25–50 mg und für *Marcumar* $\frac{1}{2}$ –2 Tabl. = $1\frac{1}{2}$ –6 mg.

Die individuelle Dosis wurde selbstverständlich abhängig gemacht von der «Prothrombinkonzentration».

In einem Falle traten nach *Dicumarol*-gaben leichtere Magenbeschwerden auf; vier Fälle zeigten eine Überempfindlichkeit auf *Liquemin*.

Zusammenfassung

Es wurde zum ersten Male die Antikoagulantientherapie bei Venenthrombosen einer *intern-medizinischen* Klinik in größerem Umfange statistisch untersucht.

Es wurden insgesamt 457 Patienten mit Beinvenenthrombosen erfaßt, die an der medizinischen Universitätsklinik Zürich hospitalisiert waren. Davon wurden 205 Patienten, die in den Jahren 1937–1942 eine konservative Behandlung erhielten, verglichen mit 252 Patienten, die in den Jahren 1946 bis 1951 unter konsequenter Antikoagulantientherapie standen. Unsere Untersuchungen ergaben:

1. Die *Bettlägerigkeit* wurde dank der modernen Therapie um durchschnittlich 11 Tage verkürzt.

2. Die *Letalität* betrug bei konservativer Therapie 18%, bei Antikoagulantientherapie 2,8%.

3. An Lungenembolien starben bei konservativer Therapie 17,0%, bei moderner Behandlung aber 1,2%.

4. Das *Weiterschreiten der Beinvenenthrombosen* bis ins kleine Becken ging von 3,4% ohne Antikoagulantien auf 0% mit Antikoagulantien zurück.

5. *Thrombosen im anderen Bein* waren ohne Antikoagulantientherapie etwa 17mal häufiger als mit moderner Behandlung.

6. Das Auftreten von *Lungenembolien* (letalen und nicht letalen) wurde ohne Antikoagulantien in 26,3%, mit Antikoagulantien in 4,4% der Fälle beobachtet, wobei der Verlauf der Lungenembolien unter Antikoagulantientherapie wesentlich günstiger war.

7. Bei den *Blutungen* unter der Antikoagulantientherapie wurde Hämaturie (3,2%) am häufigsten beobachtet.

8. Die konsequente gerinnungshemmende Therapie verminderte die *Thromboserecidive* von 3,9 auf 0,4%.

Es darf somit gesagt werden, daß die Antikoagulantientherapie den Verlauf der Venenthrombosen entscheidend beeinflußt. Weiterschreiten und

Neuauftreten von Thrombosen sowie Lungenembolien können weitgehend vermieden werden.

Herrn Prof. Dr. W. Löffler möchte ich für die Ueberlassung der Krankengeschichten und Herrn PD Prof. Dr. F. Koller, unter dessen Leitung diese Arbeit entstanden ist, für die tatkräftige Unterstützung und die für meine Arbeit geopferte Zeit herzlich danken.

Allen, E. V.: N.Y. Acad. Med. **24**, 491 (1948). – Allen, E. V., und Mitarb.: Ann. intern. Med. **27**, 371 (1947). – Barker, N. W., Hansen, H. H., und Mann, F. D.: J. Amer. med. Ass. **148**, 275 (1952). – Bauer, G.: Acta chir. scand. **84**, Suppl. 61 (1948). – Bruzelius, S.: Acta chir. scand. **112**, Suppl. C (1945). – Bronstein, M. R., und Witkind, E.: Amer. J. med. Sci. **222**, 677 (1951). – Burke, G. E., und Wright, I. S.: Circulation **3**, 164 (1951). – Deutsch, E.: Schweiz. med. Wschr. **79**, 1010 (1949). – Halse, Th.: Dtsch. med. Wschr. **74**, 1326 (1949). – Jakob, J.: Blutungen bei Antikoagulantientherapie. Diss. 1953. – Jaques, M. A.: New Engl. J. Med. **243**, 395 (1950). – Jorpes, J. E.: Heparin in the Treatment of Thrombosis. Oxford University Press, New York 1946; Acta chir. scand. Suppl. 149 (1950); Acta haemat. (Basel) Sep. **7**, Fasc. 5 (1952). – Jürgens, J.: Ther. Gegenw. **9**, 261 (1949). Ärztl. Wschr. **5**, 405 (1950). – v. Kaulla, K. N.: Dtsch. med. Wschr. **38**, 1259 (1950). – Koller, F.: Helv. med. Acta **11**, 55 (1944); Ärztl. Mh. **2**, 381 (1946); Helv. med. Acta **16**, 184 (1949). – Koller, F., und Jakob, H.: Schweiz. med. Wschr. **83**, 476 (1953). – Link, K. P.: Chicago med. Soc. Bull. **51**, 57 (1948). – Lösch, W.: Wien. med. Wschr. **23**, 451 (1952). – Milstone, J. H.: J. Insur. Med. **4**, 3 (1949). – Rehn, E., und Halse, Th.: Dtsch. med. Wschr. **74**, 1552 (1949). – Schwarz, E., Usteri, C., und Koller, F.: Acta haemat. (Basel) **4**, 148 (1950). – Wright, I. S., Marphe, M. D., und Beck, D. F.: J. Amer. med. Ass. **138**, 1074 (1948). – Zilliacus, H.: Acta med. scand. Suppl. **171**, 1 (1946).

Curriculum vitae

Am 18. Februar 1928 wurde ich in Bern geboren, besuchte in Zürich die Primar-, Sekundar- und die Kantonsschule, die ich im Herbst 1947 mit der Kantonalen Handelsmatura abschloß. Vom Herbst 1947 bis zum Herbst 1949 studierte ich an der juristischen Fakultät der Universität Zürich. Im Herbst 1949 bestand ich die Eidg. Maturitätsprüfung. Mit Ausnahme eines klinischen Studienaufenthaltes in Paris absolvierte ich meine vorklinischen und klinischen Semester an der Universität Zürich. Die propädeutischen Prüfungen legte ich im Sommer 1950 und im Frühling 1952 ab.

